

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7689356号
(P7689356)

(45)発行日 令和7年6月6日(2025.6.6)

(24)登録日 令和7年5月29日(2025.5.29)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02

請求項の数 9 (全13頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-539899(P2019-539899)	(73)特許権者	519262353
(86)(22)出願日	平成30年1月17日(2018.1.17)		ユニヴェルジテート オートノマ デ バ
(65)公表番号	特表2020-505385(P2020-505385		ルセロナ
	A)		スペイン国, パルセロナ 0 8 1 9 3 ベ
(43)公表日	令和2年2月20日(2020.2.20)		リャテラ (サルダニョーラ ダル パリ
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/051076		エス), レクトラ キャンパス ウニベル
(87)国際公開番号	WO2018/134230		シタリ - エディフィチ エー
(87)国際公開日	平成30年7月26日(2018.7.26)	(74)代理人	100094640
審査請求日	令和3年1月14日(2021.1.14)		弁理士 紺野 昭男
審判番号	不服2023-11540(P2023-11540/J	(74)代理人	100103447
	1)		弁理士 井波 実
審判請求日	令和5年7月10日(2023.7.10)	(74)代理人	100111730
(31)優先権主張番号	17151909.3		弁理士 伊藤 武泰
(32)優先日	平成29年1月18日(2017.1.18)	(74)代理人	100180873
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 田村 慶政
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置において使用するための抗炎症性脂質メデイエーター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

筋萎縮性側索硬化症に罹患した患者における、運動損失の遅延において使用するための、又は多発性硬化症に罹患した患者における、脱髄からの保護または脱髄の低下において使用するための、マレシンを含む医薬組成物。

【請求項2】

前記マレシンは、マレシン - 1 又はマレシン - 2 である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記マレシンは、マレシン - 1 である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

経口、静脈内、皮下、筋肉内、直腸、局所、腔、非経口、経皮、腹腔内、肺内、髄腔内、又は鼻内ルートによって投与される、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

経口又は非経口ルートによって投与される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

多発性硬化症に罹患した患者における、脱髄からの保護または脱髄の低下において使用するための、マレシンを含む医薬組成物。

【請求項7】

筋萎縮性側索硬化症に罹患した患者における、運動損失の遅延において使用するための、マレシンを含む医薬組成物。

【請求項 8】

前記マレシンは、マレシン - 1 又はマレシン - 2 である、請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記マレシンは、マレシン - 1 である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、神経変性疾患及び / 又は自己免疫性疾患の分野に関する。より詳細には、本発明は、神経変性疾患及び / 又は自己免疫性疾患、好ましくは多発性硬化症 (MS) 及び筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の処置において使用するための抗炎症性脂質メディエーター (specialized pro-resolving lipid mediator)、好ましくはマレシン (maresin) 及びそれを含む組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

背景技術

神経変性疾患は、ヒトの脳におけるニューロンを主として冒す一連の状態の総称である。ニューロンは、脳及び脊髄を含む神経系の基本単位である。ニューロンは、通常、ニューロン自体を再生したり、補充したりせず、したがって、ニューロンが損傷したり、死んだりすると、ニューロンは、身体によって補充することができない。神経変性疾患の例は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、及びハンチントン病を含む。神経変性疾患は、神経細胞の進行性の変性及び / 又は死をもたらす、不治で消耗性の状態である。これは、運動 (運動失調症と呼ばれる) 又は知的機能 (認知症と呼ばれる) に関する問題を引き起こす。

20

【0003】

同様に、免疫系障害又は自己免疫性疾患は、免疫系の異常に低い活性又は過剰な活性を引き起こす。免疫不全症は、侵入物と戦う身体的能力を減少させ、感染症に対する脆弱性を引き起こす。免疫系の過剰な活性の症例では、身体は、身体自体の組織を攻撃し、損傷を与える。これは、自己免疫性疾患の症例であり、免疫系は、感染症と戦うのではなく、身体自体の組織成分を攻撃する抗体を産生する。自己免疫性疾患の処置は、一般に、免疫系の活性を低下させることに集中する。自己免疫性疾患の例は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (狼瘡)、炎症性腸疾患 (IBD)、多発性硬化症 (MS)、1 型真性糖尿病、ギラン - バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、乾癬、グレーブス病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、脈管炎を含む。

30

【0004】

神経変性疾患及び自己免疫性疾患は異なる病因を有するにもかかわらず、中枢神経系中に局在化した炎症応答が、これらの疾患の発病に必要な不可欠な役割を有することはよく知られている。

【0005】

今日では、特に現在の平均余命が長くなっていることによりこれらの疾患によって冒される人口が継続的に増えつつあるので、世界中の多数の研究グループが、多くのこれらの疾患に対する完全な又は姑息的な解決策を探している。

40

【0006】

これを目標としたところ、本発明者らは、驚いたことに、「抗炎症性脂質メディエーター」又は「SPM」と呼ばれるいくつかの分子が、そのような疾患の処置において有用であることを見つけた。

【0007】

「抗炎症性脂質メディエーター」(SPM、抗炎症性メディエーター (specialized pro-resolving mediator) とも称される) は、リポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ

50

、及びシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼといった酵素のうちの 1 つ又は組み合わせによる多価不飽和脂肪酸 (P U F A) の代謝によって細胞において形成される、大きな、増えつつあるクラスの細胞シグナル伝達分子である。主として動物モデル及びヒト組織における前臨床研究は、S P M が炎症の消散の調整に関係することを示す。これらの研究は、代謝的に不活性化されることに対して抵抗性である合成 S P M が、様々な病的な炎症応答を、これらの応答が引き起こす組織破壊及び病的状態と共に、予防し、消散させるための臨床的に有用な薬理学的ツールとなる見込みがあることを示唆する。これらの分子は、マレシン、D 系レゾルピン、E 系レゾルピン、プロテクチン (protectin)、及びリポキシンを含む。リポキシンは、アラキドン酸に由来し、E 系レゾルピンは、長鎖 n - 3 脂肪酸エイコサペンタエン酸 (E P A) に由来し、D 系レゾルピン、プロテクチン/ニューロ
10
プロテクチン (neuroprotectin)、及びマレシンはすべて、n - 3 脂肪酸ドコサヘキサエン酸 (D H A) に由来する。炎症プロセスにおけるこれらの化合物の役割についての証拠が増加している。

【 0 0 0 8 】

たとえば、国際公開第 2 0 1 2 / 1 7 0 7 9 1 号は、炎症プロセスの処置又は予防において使用されるドコサヘキサエン酸 (D H A) のモノ及びジヒドロキシ類似体を開示する。国際公開第 2 0 1 0 / 0 3 3 5 0 9 号は、炎症プロセスの処置又は予防において使用されるドコサヘキサエン酸 (D H A) の 1 4 - ヒドロキシ類似体を開示する。国際公開第 2 0 1 2 / 1 3 5 0 3 2 号は、細胞由来の微粒子から少なくとも部分的に生成され、抗炎症特性を有し、たとえば炎症、創傷、又は痛みを処置するために薬剤送達系として使用する
20
ことができる粒子であって、とりわけレゾルピン、リポキシン、マレシン、及びプロテクチンである粒子を開示する。Serhan et al., " Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology " , Nature, Vol. 10, p. 92-101, 5 June 2014 は、S P M 及び炎症プロセスにおけるそれらの関係を開示する。国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 0 0 0 6 号は、炎症及び炎症構成成分を有する疾患を回復させるための、天然の供給源 (油) から得られる抗炎症性メディエーター (S P M) 及び S P M 前駆体並びに栄養補助剤並びに医薬及び美容製剤におけるそれらの使用を開示する。

【 0 0 0 9 】

上記に示されるように、抗炎症剤としての S P M の使用は、よく知られているが、本発明者らは、驚いたことに、これらの分子、特にマレシンがまた、神経変性疾患及び / 又は
30
自己免疫性疾患の処置に、特に、多発性硬化症及び筋萎縮性側索硬化症の処置に有用であることも見つけた。抗炎症薬として現在使用されている薬剤は、有用でない又はさらに、神経変性疾患及び / 又は自己免疫性疾患、特に多発性硬化症及び筋萎縮性側索硬化症に罹患している患者に悪影響を与えるので、これは、非常に有利である。その例は、エンブレル (登録商標) (エタネルセプト) 又はセレプレックス (登録商標) (セレコキシブ) であり、さらなる証拠はまた、論文: " TNF neutralization in MS Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study " developed by The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group and published in Neurology (1999, pages 457-507); 及び " Trial of Celecoxib in Amyotrophic Lateral Sclerosis " by Cudkowicz et al., Ann. Neuro
40
l. 2006; 60: 22-31 においても見つけられる。

【 0 0 1 0 】

したがって、本明細書において開示される目的のためにこれらの化合物を直接使用することについて文献において言及されていない。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

図面の簡単な説明

【 図 1 】 図 1 は、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (E A E) におけるマレシンの治療効果を示す図である。(A) 徐々に E A E マウスにおける歩行運動が損失することについての評価。疾患発病時のマレシンによる処置が、歩行運動の欠
50

陥の有意な回復に結びついたことに注意されたい ($* p < 0.05$ 対ビヒクル; ボンフェローニ事後検定ありの二元配置反復測定ANOVA)。(B) 脊髄におけるミエリン損失の組織学的評価を、ルクソールファストブルー染色組織切片から評価する。マレシンは、脱髄からの有意な保護をもたらした ($* p < 0.037$ 対ビヒクル; t 検定)。

【図2】図2は、マレシンの投与が、ALSにおける機能的な損失から有意に保護することを示す図である。(A) 前脛骨筋(TA)の筋肉における複合筋活動電位(CMAP)の保存を示す電気生理学的試験。マレシンが、4週間、CMAP振幅の損失を遅延させたことに注意されたい ($* p < 0.05$ 対ビヒクル; ボンフェローニ事後検定ありの二元配置反復測定ANOVA)。(B) マレシンによる処置は、ロータロッド試験によって評価される機能的な成果における有意な保存に結びつく ($* p = 0.017$; マンテル・コックス検定)。

10

【図3】図3は、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)における経口マレシンの治療効果を示す図である。(A) 徐々にEAEマウスにおける歩行運動が損失することについての評価。疾患発病時のマレシンによる処置が、歩行運動の欠陥の有意な回復に結びついたことに注意されたい ($* p < 0.05$ 対ビヒクル; ボンフェローニ事後検定ありの二元配置反復測定ANOVA)。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

発明の概要

20

本発明は、神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置において使用するための、マレシン、D系レゾルピン、E系レゾルピン、プロテクチン、若しくはリポキシン又はその組み合わせを含む抗炎症性脂質メディエーターに関する。

【0013】

本発明は、神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置において使用するための、マレシン、D系レゾルピン、E系レゾルピン、プロテクチン、及びリポキシン又はその組み合わせからなる群から選択される抗炎症性脂質メディエーターを含む組成物にさらに関する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

30

発明の詳細な説明

本発明は、神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置において使用するための、マレシン、D系レゾルピン、E系レゾルピン、プロテクチン、若しくはリポキシン又はその組み合わせを含む、本明細書において定義される抗炎症性脂質メディエーターである化合物に関する。

【0015】

本発明は、神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置において使用するための、マレシン、D系レゾルピン、E系レゾルピン、プロテクチン、及びリポキシン又はその組み合わせからなる群から選択される、本明細書において定義される抗炎症性脂質メディエーターである化合物にさらに関する。

40

【0016】

好ましい実施形態では、前記マレシンは、マレシン-1又はマレシン-2であり、前記D系レゾルピンは、レゾルピンD1、D2、D3、又はD4であり、前記E系レゾルピンは、レゾルピンE1又はE2であり、前記プロテクチンは、プロテクチンD1又はニューロプロテクチンD1であり、前記リポキシンは、リポキシンA4又はアスピリンが引き金となるリポキシンである。より好ましい実施形態では、神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置において使用するための前記抗炎症性脂質メディエーターは、マレシン-1又はマレシン-2である。本出願に関連して、用語「マレシン」は、マレシン-1及び/又はマレシン-2を含む。

【0017】

50

マレシン 1 (7 (R) - MaR1) は、ザイモサン A により活性化された常在性腹膜マウス macrophage に外因的に供給される 14 (S) - ヒドロペルオキシ DHA から形成される 7, 14 - ジヒドロキシ DHA である。マレシン 2 (MaR2) は、DHA と同時にインキュベートした (co-incubate) 組換えヒト macrophage 12 - リポキシゲナーゼ及び可溶性エポキシドヒドロラーゼによって形成される 13R, 14S - ジヒドロキシ DHA である。レゾルビン E1 (RvE1) は、5S, 12R, 18R - トリヒドロキシ - エイコサ - 6Z, 8E, 10E, 14Z, 16E - ペンタエン酸) である。レゾルビン E2 (RvE2) は、5S, 18 - ジヒドロキシ - エイコサ - 6E, 8Z, 11Z, 14Z, 16E - ペンタエン酸) である。プロテクチン D1 (PD1) は、10R, 17S - ジヒドロキシ - ドコサ - 4Z, 7Z, 11E, 13E, 15Z, 19Z - ヘキサエン酸) である。レゾルビン D1 (RvD1) は、7S, 8R, 17S - トリヒドロキシ - ドコサ - 4Z, 9E, 11E, 13Z, 15E, 19Z - ヘキサエン酸) である。レゾルビン D2 (RvD2) は、7S, 16R, 17S - トリヒドロキシ - ドコサ - 4Z, 8E, 10Z, 12E, 14E, 19Z - ヘキサエン酸) である。レゾルビン D3 (RvD3) は、4S, 11R, 17S - トリヒドロキシ - ドコサ - 5Z, 7E, 9E, 13Z, 15E, 19Z - ヘキサエン酸) である。レゾルビン D4 (RvD4) は、4S, 5, 17S - トリヒドロキシ - ドコサ - 6E, 8E, 10Z, 13Z, 15E, 19Z - ヘキサエン酸) である。リポキシン A4 (LXA4) は、5S, 6R, 15S - トリヒドロキシ - エイコサ - 7E, 9E, 11Z, 13E - テトラエン酸) である。

【0018】

本明細書において使用され、背景の部で定義されるように、「抗炎症性脂質メディエーター」(SPM、抗炎症性メディエーターとも称される)は、リポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ、及びシトクロム P450 モノオキシゲナーゼといった酵素のうちの1つ又は組み合わせによる多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の代謝によって細胞において形成される、大きな、増えつつあるクラスの細胞シグナル伝達分子である。

【0019】

特定の実施形態では、前記抗炎症性脂質メディエーターは、互変異性体、溶媒和化合物、水和物、又はその薬学的に許容される塩の形態をしている、ただし、これらの化合物の化学構造が、これらの形態で存在することを可能にすることを条件とする。

【0020】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」は、対応する化合物に由来する塩が、疾患の重症度及び処置の必要性を考慮して、過度に有害な副作用を伴うことなく、本明細書において記載される処置を実現するために対象への投与に適していることを意味する。しかしながら、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩もまた、たとえば薬学的に許容される化合物の調製又は精製において、使用を見出してもよい。塩はすべて、薬学的に許容されるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。先に述べられる薬学的に許容される酸及び塩基付加塩は、本明細書において開示される化合物が形成することができる、治療上活性な無毒性の酸及び塩基付加塩形態を含むことを意味する。薬学的に許容される酸付加塩は、そのような適切な酸により塩基形態を処置することによって好都合に得ることができる。適切な酸は、たとえば、ハロゲン化水素酸、たとえば塩化水素酸若しくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、及び同様の酸などのような無機酸又はたとえば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸 (すなわちエタン二酸)、マロン酸、コハク酸 (すなわちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸 (すなわちヒドロキシブタン二酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パモ酸、及び同様の酸などのような有機酸を含む。

【0021】

反対に、前記塩形態は、適切な塩基による処置によって遊離塩基形態に変換することができる。

【0022】

10

20

30

40

50

適切な塩基塩形態は、たとえばアンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、たとえばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩、及びその同種のもの、有機塩基との塩、たとえばベンザチン、N - メチル - D - グルカミン、ヒドラバミン塩、並びにたとえばアルギニン、リシン、及びその同種のものなどのようなアミノ酸との塩を含む。

【 0 0 2 3 】

別の好ましい実施形態では、前記神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患は、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、H I V 認知症、てんかん、統合失調症、うつ病、躁うつ病、神経発達障害、自閉症、発作、ハンチントン病、炎症性腸疾患、乾癬、関節リウマチ、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される。より好ましい実施形態では、前記疾患は、多発性硬化症 (M S) である。別のより好ましい実施形態では、前記疾患は、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) である。

10

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、上記の実施形態のいずれかに従って使用するための抗炎症性脂質メディエーターは、組成物中に含まれる。好ましい実施形態では、前記組成物は、美容組成物、医薬組成物、調合乳 (food formula)、食品成分若しくはサプリメント、機能性食品、栄養補助剤、栄養補助組成物として製剤される又は天然産物の抽出物中にある。より好ましい実施形態では、前記組成物は、医薬組成物である。別のより好ましい実施形態では、前記組成物は、食品である。

【 0 0 2 5 】

上記に記載される「食品」又は「食品成分若しくはサプリメント」、「機能性食品」、又は「栄養補助剤」の組成物は、原則として、人又は動物による摂取に適した任意の形態をとってもよい。

20

【 0 0 2 6 】

そのうえ、S P M を含む組成物は、他の成分を含有してもよい。たとえば、S P M を含む組成物は、混合される、溶解される、乳化される (たとえば油/水、水/油、若しくはダブルエマルジョン中で) 又はマトリックス若しくはベース中に懸濁される。マトリックス又はベースは、たとえば、 ω -3 P U F A 含有油、高レベルのE P A 若しくはD E L A 若しくはE P A 及びD E L A の混合物を含有する ω -3 P U F A 濃縮物、又は摂取若しくは投与に適している別の食用油などのような食用油とすることができる。マトリックス又はベースはまた、水又は水性バッファーであってもよい。S P M を含む組成物はまた、リポソーム、ナノ粒子、又は微粒子中で調製されてもよい。

30

【 0 0 2 7 】

有効期間を延ばすために、組成物はまた、1つ又はいくつかのトコフェロール、アスコルビン酸、及びアスコルビル - 脂肪酸誘導体並びにローズマリー抽出物などのような、食物性油の安定化によく使用される他の酸化防止剤などのような酸化防止剤を含む、1つ又はそれ以上の安定剤を含有してもよい。組成物は、さらに、酸素、熱、及び入射光への接触を最小限にする容器中にパッケージされてもよい。これらの条件は、二重結合の酸化及び異性を予防する又は制限することによって、S P M の安定性を特に増大させるであろう。S P M が、酸化に感受性のかなりのレベルのP U F A を有する油中に溶解されるので、大量の油又は製剤された油の安定性もまた、これらの条件から利益を得るであろう。

40

【 0 0 2 8 】

組成物はまた、アスピリン、他の非ステロイド性抗炎症薬、ビタミン、酸化防止剤、フラボノイド、ミネラル、微量元素、脂肪酸、リコピン、S - アデノシルメチオニン、オレオカンタル (oleocanthal)、リスベラトロール、プテロスチルベン、プロメラインなどのような生理活性タンパク質及びペプチド、オリゴ糖、グルコシノレート、並びにボスウェリア・セラータ (Boswellia serrata)、マンゴスチン、トウガラシ、ウコン、ショウガ、茶、インドセンダン、及び/又はヤナギ樹皮抽出物などのような植物抽出物などのような、1つ又はそれ以上の活性成分を含んでいてもよい。成分は、ここで述べられる例に限定されない。

50

【 0 0 2 9 】

関節炎のためのグルコサミン及びコンドロイチンと又は眼の健康のための亜鉛、ルテイン、及びゼアキサンチンと一緒にS P Mを含む組成物が補足された魚油、オキアミ油、又は長鎖 - 3 P U F A 濃縮物を含む特定の栄養補助剤を、特定の健康状態を支援するために作製することができる。

【 0 0 3 0 】

S P Mを含む他の栄養補助剤は、マルチビタミン調製物、スポーツ栄養素、栄養価を高めた魚油カプセル、練り歯磨き及び口腔洗浄薬などのような経口ヘルスケア製品、スプレッド、ドレッシング、料理油、スナック、健康ドリンク、ソフトカプセル、チューインガムなどのような食品として及び調製粉乳中に使用される特定の油である。

10

【 0 0 3 1 】

栄養機能食品は、重要な栄養素の総食事摂取量を増加させることによって食事を補足するために使用される天然産物として定義することができる。この定義は、ビタミン、ミネラル、ハーブエキス、酸化防止剤、アミノ酸、及びタンパク質サプリメントなどのような栄養補助剤を含む。栄養補給食品は、Dietary Supplement Act of 1994においてF . D . A . によって定められた「Dietary Supplements」の新しく作成された製品分類に入る。この法律は、特に、含めるべき健康補助食品：ビタミン、ミネラル、ハーブ若しくは他の植物性薬品、酸化防止剤、アミノ酸、又は総1日摂取量を増加させることによって食事を補足するために使用される他の食物性物質を定義した。「栄養補助組成物」は、健康上の利益をもたらすことができる成分により栄養価を高めた食品組成物として本明細書において定義される。本発明に関連するそのような組成物はまた、特別な食事に使用するための食品；医療用食品；及び健康補助食品として示されてもよい。たとえば、食料品又はサプリメントは、アレルギー（たとえば花粉症）及びにその他同種のものなどのような炎症状態に関連する症状を予防する又は低下させるのを助けてもよい。医薬組成物と同様に、食品又は食品添加物中の活性成分の量は、いくつかの因子に依存するであろう。食品は、一般に、通常の（たとえば毎日の）分量の食糧を摂取する際に消費者に有効量の活性成分を提供するのに十分である濃度を含むであろう。本明細書において記載される医薬組成物、食料品、又は栄養補助食品の治療効果を実現するための、個人の投薬についての最適な数量及び間隔は、当業者によって容易に決定されてもよいことが当業者らによって認識されるであろう。

20

30

【 0 0 3 2 】

医薬組成物の用量の範囲は、個々の患者の処置の必要に応じて、処置される特定の状態に従って調整することができる。多くの適した医薬剤のいずれも、本発明の組成物の投与のためにビヒクルとして利用されてもよく、おそらく、様々な投与ルートが、利用可能である。選択される特定の様式は、もちろん、選択される特定の製剤、処置されている疾患、障害、又は状態の重症度、及び治療上の効能に必要な投薬量に依存するであろう。

【 0 0 3 3 】

上記の実施形態のいずれかに従って使用するための抗炎症性脂質メディエーターを含む組成物は、経口、直腸、局所、腔、非経口（たとえば皮下、筋肉内、皮内、吸入、又は静脈内）、髄腔内、経皮、腹腔内、並びに肺内及び鼻内ルートによって投与されるべきであるが、これに限定されない。好ましくは、前記組成物は、経口又は非経口ルートによって投与されるべきであるが、任意の所与の症例において最も適したルートは、処置されている状態の性質及び重症度並びに使用される特定の活性産物の性質に依存するであろう。

40

【 0 0 3 4 】

経口投与に適した製剤は、それぞれが所定量の活性化化合物を含有するカプセル、カシエ剤、ロゼンジ、点滴剤、又は錠剤などのような個別の単位で；粉剤若しくは顆粒剤として；水性若しくは非水性液体中の水剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型若しくは油中水型エマルジョンとして提供されてもよい。そのような製剤は、活性化化合物及び適したキャリア（上記に言及されるような1つ又はそれ以上の補助成分を含有してもよい）を合わせるステップを含む製薬の任意の適した方法によって調製されてもよい。

50

【0035】

一般に、本発明の製剤は、液体若しくは微細固体キャリア又はその両方と活性化化合物を均一にかつよく混ぜ、次いで、必要であれば、結果として生じる混合物を成形することによって、調製される。たとえば、錠剤は、任意選択で1つ又はそれ以上の補助成分と共に、活性化化合物を含有する粉剤又は顆粒剤を圧縮する又は成型することによって調製されてもよい。圧縮錠は、バインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、及び/又は表面活性/分散剤と任意選択で混合された粉剤又は顆粒剤などのような易流動性の形態をした化合物を適した機械で圧縮することによって調製されてもよい。湿製錠(molded tablet)は、不活性液体バインダーにより湿らせた粉末化合物を適した機械で成型することによって作製されてもよい。

10

【0036】

非経口投与に適した本発明の製剤は、活性化化合物の滅菌水性調製物を好都合に含み、この調製物は、意図されるレシピエントの血液と好ましくは等張である。これらの調製物は、皮下、静脈内、筋肉内、吸入、又は皮内注射によって投与されてもよい。そのような調製物は、水又はグリシンバッファーと化合物を混ぜ、結果として生じる水剤を滅菌にし、血液と等張にすることによって、好都合に調製されてもよい。

【0037】

本発明の製剤は、皮膚への局所適用に特に適しており、好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、パスタ、ゲル、スプレー、エアロゾル、又は油の形態をとる。使用されてもよいキャリアは、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮促進剤、及びその2つ又はそれ以上の組み合わせを含む。

20

【0038】

経皮投与に適した製剤はまた、長期間の間、レシピエントの表皮と密接に接触し続けるのに適した薬用包帯又は個別のパッチとして提供されてもよい。経皮投与に適した製剤はまた、皮膚を通したイオン浸透療法(皮膚の中に電氣的に荷電したイオンを「注射する」ための小さな電流の通過;電動薬物投与(electromotive drug administration)(EMDA)とも呼ばれる)によって送達されてもよい。

【0039】

本開示はまた、対象における、上記に定義される神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置の方法であって、上記に定義される、治療有効量の抗炎症性脂質メディエーターを前記対象に投与することを含む方法にも関する。好ましくは、対象は、ヒト対象である。そのうえ、本発明はまた、対象における、上記に定義される神経変性疾患及び/又は自己免疫性疾患の処置の方法であって、上記に定義される、抗炎症性脂質メディエーターを含む、治療有効量の組成物を前記対象に投与することを含む方法にも関する。語句「治療有効量」は、任意の処置に適用可能な適切なベネフィット/リスク比でいくらかの所望の局所的な又は全身性の効果をもたらす、そのような物質の量を意味する。そのような物質の治療有効量は、処置されている対象及び疾患の状態、対象の体重及び年齢、疾患の状態の重症度、投与の方式、並びにその他同種のものに依存して変動するであろうが、これは、当業者によって容易に決定することができる。たとえば、本開示のある組成物は、そのような処置に適用可能な適切なベネフィット/リスク比をもたらすのに十分な量で投与されてもよい。

30

40

【0040】

前の実施形態はすべて、互いに独立して又は本明細書において開示される任意の他の実施形態と組み合わせて実施することができることに注意されるべきである。

【0041】

本発明は、ここで、本発明の範囲を限定するようには意図されない下記の実施例への参照によってさらに例証する。

【実施例】

【0042】

実施例

50

実施例 1：実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）、多発性硬化症（MS）マウスモデル EAE 誘発及び機能的評価：

能動免疫化をメス成体（8週齢）C57BL/6 マウスにおいて行った。簡単に言えば、4 mg の結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）H37RA（DIFCO Laboratories）を補足した完全フロインドアジュバント中で乳化した 300 µg のミエリン乏突起膠細胞糖タンパク質（MOG）₃₅₋₅₅ ペプチド（MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK、配列番号 1）を皮下注射した。0 及び 2 日目に、マウスにさらに 500 ng の百日咳毒素（List Biological Laboratories）を腹腔内注射した（i.p.）。動物は、EAE の徴候について毎日モニターした、またスコアリングシステムは、以下のとおりとする：0 = 臨床症状なし；0.5 = 部分的に元気がない尾、1 = 元気がない尾；2 = 軽度の後肢衰弱（素速い立直り反射）；3 = 重度の後肢衰弱（緩慢な立直り反射）；3.5 = 後肢の衰弱又は片方の後肢の麻痺；4 = 両方の後肢の麻痺、4.5 = 前肢の衰弱；5 = 前肢の麻痺；6 = 瀕死。一度、動物が第 1 の徴候を示したら、マウスは、実験の終了（免疫後の 21 日目）までマレシン（200 µl の食塩水中 1 µg）の毎日の腹腔内注射を受けた。コントロールマウスは、同じ処置プロトコール後に 200 µl の食塩水を含有する水溶液を受けた。免疫後の 21 日目に、マウスを 4% パラホルムアルデヒド溶液により灌流し、脊髄を摘出し、連続クライオスタット横断切片をカットした（厚さ 15 µm）。次いで、組織切片を、脱髄の面積を評価するためにルクソールファストブルーにより染色した。

【0043】

結果：

発明者らは、マウスが、免疫後の 10 ~ 13 日目の間に疾患の第 1 の徴候を示すことを見つけた（図 1 A）。機能的な欠陥は、徐々に、食塩水を注射したマウスにおいて進行し、免疫後の 18 日目までにプラトーに達した。この時点で、食塩水を注射したマウスは、約 4.5 の臨床スコアを有し、これは、両方の後肢の麻痺及び前肢の衰弱を示す（図 1 A）。このスコアは、経過観察の終了まで変動しなかった。興味深いことに、マレシンの投与は、機能障害の著しい回復をもたらし、疾患のピーク時に約 2.5 の臨床スコアを示した（図 1 A）。このスコアは、マウスが後肢の麻痺を示さなかったが、前脚ではなく後脚にわずかな又は重度の衰弱を表したことを示す。脊髄の組織病理学的切片もまた、マレシンによる処置が、食塩水により処置されたマウスと比較して、脱髄の面積を約 50% 低下させたことを明らかにした（図 1 B）。このデータは、マレシンによる処置が、多発性硬化症の前臨床モデルにおいて、機能的な損失及びミエリンの損失から保護するという明確な証拠を提供する。

【0044】

実施例 2：筋萎縮性側索硬化症

動物：

実験は、Jackson Laboratory（Bar Harbor, ME, USA）から購入され、サラゴサ大学で維持されたコロニーから提供された G93A ヒト SOD1 突然変異（B6-Tg[SOD1-G93A]1Gur）を持つメストランスジェニックマウスにおいて実行した。ヘミ接合性トランスジェニックマウスは、尾サンプルから抽出した DNA の PCR 増幅によって同定し、次いで、地方の施設で維持した。マウスは、12 : 12 時間の明暗サイクルの下、22 ± 2 の室温で飼料及び水を適宜与えた。動物は、立直り反射の損失が 30 秒よりも長かった場合、疾患のエンドポイントに達したと見なした。8 週齢の時に（処置が始まる前）、ベースラインレベルを得るために動物を電気生理学的に試験した。次いで、動物を、群のバランスを保ちながら、マウスの祖先、体重、及び電気生理ベースライン値に従って、異なる実験群、マレシン処置マウス又は食塩水 SOD1^{G93A} マウスに分断させた。マレシンの投与は、8 週齢から開始して、月曜日、水曜日、及び金曜に腹腔内に（200 µl 食塩水中 1 µg）行った。

【0045】

機能的試験：

動物の運動協調性、バランス、及び体力をロータロッド試験 20 を使用して評価した。

マウスはすべて、動作のベースラインレベルに達するよう、最大180秒間、14rpmの一定の速度で回転する棒（回転シリンダー直径3.4cm）上で1週間に3回訓練した。次いで、動物は、同じ速度で8~16週齢まで毎週試験し、各動物が回転する棒上に残ることができる時間を測定した。回転する棒上に残る最大の時間を便宜的に180秒間とした。

【0046】

運動神経伝導試験は、8週齢~20週齢まで2週間ごとに行った（n=12 SOD1^{G93A} ビヒクル、n=13 マレシンにより処置したSOD^{G93A}）。坐骨神経は、0.02ミリ秒の持続時間の単一パルス（Grass S88）によって、坐骨切痕（sciatic notch）に置いたペアの針電極を通して経皮的に刺激した。複合筋活動電位（CMAP、M波）は、前脛骨筋（TA）から記録した。電位はすべて増幅し、ベースラインから最大の負のピークまでの振幅を測定するのに適切な設定で、デジタルオシロスコープ（Tektronix 450S）上に表した。記録針は、顕微鏡を使用して置き、すべての動物上での針の位置の再現性を確実にするために解剖学的ランドマークを指標とした。試験の間、マウスの皮膚温度は、サーモスタットでコントロールしたヒーティングパッドを使用して、34~36の間に維持した。すべての評価者に、実験群について知らせなかった。

10

【0047】

結果：

発明者らは、複合筋活動電位（CMAP）を測ることによって電気生理学的に評価した前脛骨筋の神経と筋肉の統合性が、8週齢から20週目のマウスまでSOD1^{G93A}において次第に減少したことを見つけた（図2A）。それにもかかわらず、ロータロッド試験中に評価した全体的な運動損失の第1の徴候は、14週目に観察されたが、食塩水で処置したALSマウスにおける疾患発病の中央値は、16週間であった（図2B）。興味深いことに、マレシンによる処置は、約4週間、電気生理学的損失を遅延させた（図2A）。電気生理学的データと一致して、発明者らは、マレシン処置がまた、3週間、ロータロッド試験に基づく疾患発病を遅延させたことも観察した（疾患発病中央値は19週間であった）（図2B）。これらのデータは、マレシンが、ALSのマウスモデルにおいて著しい治療効果をもたらすという明らかな証拠を提供する。

20

【0048】

明細書及び請求項において、用語「含むこと（including）」及び「含むこと（comprising）」は、オープンエンドの（open ended）用語であり、「を含むが、...に限定されない」を意味すると解釈されるべきである。これらの用語は、より限定的な用語「から本質的になる」及び「からなる」を包含する。本明細書において及び添付の請求項において使用されるように、単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」、及び「その」は、文脈上、明らかに他の意味を示す場合を除き、複数形の指示内容を含むことに注意しなければならない。

30

【0049】

実施例3：経口処置における実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）、多発性硬化症（MS）マウスモデル

EAE誘発及び機能的評価：

40

能動免疫化をメス成体（8週齢）C57B1/6マウスにおいて行った。簡単に言えば、4mgの結核菌（Mycobacterium tuberculosis）H37RA（DIFCO Laboratories）を補足した完全フロインドアジュバント中で乳化した300µgのミエリン乏突起膠細胞糖タンパク質（MOG）₃₅₋₅₅ペプチド（MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK、配列番号1）を皮下注射した。0及び2日目に、マウスにさらに500ngの百日咳毒素（List Biological Laboratories）を腹腔内注射した（i.p.）。動物は、EAEの徴候について毎日モニターした、またスコアリングシステムは、以下のとおりとする：0 = 臨床症状なし；0.5 = 部分的に元気がない尾、1 = 元気がない尾；2 = 軽度の後肢衰弱（素速い立直り反射）；3 = 重度の後肢衰弱（緩慢な立直り反射）；3.5 = 後肢の衰弱又は片方の後肢の麻痺；4 = 両方の後肢の麻痺、4.5 = 前肢の衰弱；5 = 前肢の

50

麻痺；6 = 瀕死。一度、動物が疾患の第1の徴候を示したら、マウスは、実験の終了（免疫後の21日目）までマレシン（200 μ lの食塩水中1 μ g）の毎日の経口処置を受けた。コントロールマウスは、同じ処置プロトコール後に200 μ lの食塩水を受けた。

【0050】

結果：

発明者らは、マウスが、免疫後の9～12日目の間に疾患の第1の徴候を示すことを見つけた（図3）。機能的な欠陥は、徐々に、食塩水を注射したマウスにおいて進行し、免疫後の20日目までにプラトーに達した。この時点で、食塩水を注射したマウスは、約4の臨床スコアを有し、これは、両方の後肢の麻痺を示す（図3）。このスコアは、経過観察の終了まで変動しなかった。興味深いことに、マレシンの経口投与は、機能障害の著しい回復をもたらし、疾患のピーク時に約2.5の臨床スコアを示した（図3）。このスコアは、マウスが後肢麻痺を示さなかったが、後脚にわずかな又は重度の衰弱を表したことを示す。

10

20

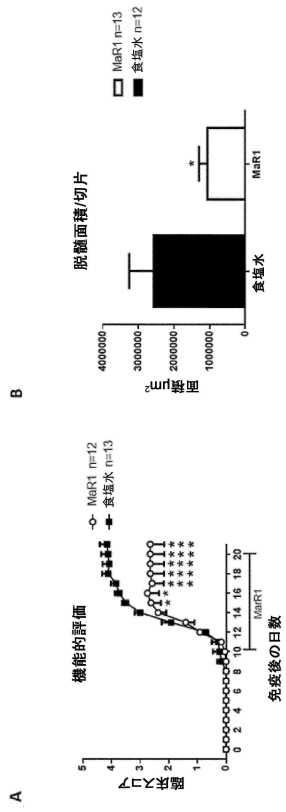
30

40

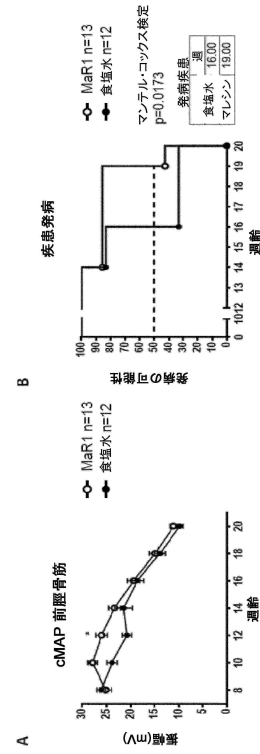
50

【図面】

【図 1】



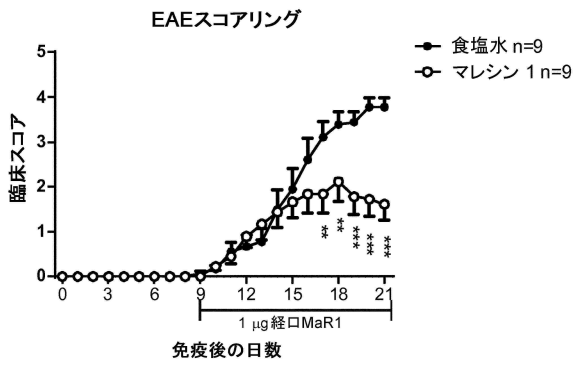
【図 2】



10

20

【図 3】



30

40

【配列表】

0007689356000001.app

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
	A 6 1 P	37/06

欧州特許庁(EP)

- (72)発明者 ロペス ヴァレス, ルベン
 スペイン国, バルセロナ 0 8 1 9 3 ベリャテラ (サルダニョーラ ダル バリエス), トッレ
 エム1 . アヴィングダ デ キャン ドメネク, キャンパス ユーイービー エディフィチ エム, ア
 アンスティチュ デ ニューロシエンシース
- (72)発明者 サンチェス フェルナンデス, アルバ
 スペイン国, バルセロナ 0 8 1 9 3 ベリャテラ (サルダニョーラ ダル バリエス), トッレ
 エム1 . アヴィングダ デ キャン ドメネク, キャンパス ユーイービー エディフィチ エム, ア
 アンスティチュ デ ニューロシエンシース
- (72)発明者 マルティネス ムリアナ, アンナ
 スペイン国, バルセロナ 0 8 1 9 3 ベリャテラ (サルダニョーラ ダル バリエス), トッレ
 エム1 . アヴィングダ デ キャン ドメネク, キャンパス ユーイービー エディフィチ エム, ア
 アンスティチュ デ ニューロシエンシース

合議体

審判長 原田 隆興

審判官 磯貝 香苗

審判官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特表2 0 1 5 - 5 2 2 5 3 5号公報 (J P , A)
 特表2 0 0 7 - 5 1 2 3 8 7号公報 (J P , A)
 特表2 0 1 0 - 5 3 5 1 8 6号公報 (J P , A)
 特表2 0 1 5 - 5 1 0 5 1 7号公報 (J P , A)
 American Journal of Neurodegenerative Disease
 Journal of Experimental Medicine
 Journal of Biological Chemistry
 Plos One
 Int.J.Mol.Sci.
 Nutriton
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
 A61K31/00-31/80
 BIOSIS/MEDLINE/EMBASE/CA(STN)